



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oncologia Médica

Tumores Germinais – A Experiência do CHLN - HSM

Sara Luísa Gomes Magno

FEVEREIRO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oncologia Médica

Tumores Germinais – A Experiência do CHLN - HSM

Sara Luísa Gomes Magno

Orientado por:

Dra. Isabel Fernandes

FEVEREIRO'2017

Resumo

Introdução: A neoplasia do testículo constitui 1% de todas as neoplasias diagnosticadas em indivíduos do sexo masculino e tem um pico de incidência entre os 15 e os 44 anos, tendo esta aumentado globalmente, sobretudo nos últimos 50 anos. As neoplasias dividem-se em germinativas (98%) e não germinativas (2%), dividindo-se as primeiras em seminomas e NSGCT (carcinomas embrionários, coriocarcionomas, teratomas, tumores do saco vitelino e tumores mistos). O estadiamento segue a classificação TNMS, que usa como marcadores tumorais a AFP, a β -hCG e a LDH. A classificação IGCCC determina o prognóstico e sobrevivência a 5 anos. Apesar da elevada incidência em indivíduos jovens, as taxas de cura e sobrevivência são muito favoráveis – em 95% da totalidade e 80% dos doentes com doença metastática, é expectável uma cura.

Objectivos e métodos: Realizou-se uma análise retrospectiva dos tumores germinativos no Serviço de Oncologia do CHLN entre os anos de 2010 e 2014, avaliando-se as características epidemiológicas dos casos acompanhados e comparando-as com as tendências globais.

Resultados e discussão: O estudo incluiu 37 doentes que foram seguidos ao longo de 5 anos (2010-2014). A idade média de diagnóstico foi de 31,2 anos (mínima - 18 anos; máxima - 53 anos). Nenhum doente apresentava antecedentes pessoais de criptorquidia. Os seminomas representaram 54,05% (n=20) dos diagnósticos, sendo os restantes 45,95% (n=17) NSGCT (32,43% (n=12) carcinoma mistos; 10,81% (n=4) carcinoma embrionário; 2,70% (n=1) teratoma). Todos os marcadores tumorais demonstraram uma diminuição progressiva ao longo do tempo, excepto a AFP nos seminomas. A primeira linha terapêutica foi BEP em 45,0% (n=9) e 94,12% (n=16), carboplatina em 30,0% (n=6) e 0% (n=0) dos seminomas e NSGCT, respectivamente. Uma segunda e terceira linhas terapêuticas foram realizadas em 10,53% (n=5) e 5,26% (n=3) dos doentes, respectivamente. A taxa de mortalidade foi de 8,11% (n=3). A maioria dos dados vão ao encontro das tendências globais. Propomos um estudo mais alargado para uma melhor compreensão da realidade portuguesa.

Palavras-chave: tumor testículo; tumor germinativo; terapêutica; epidemiologia

O Trabalho não foi redigido ao abrigo do Novo Acordo Ortográfico.

O Trabalho exprime a opinião da autora e não da Faculdade de Medicina da
Universidade de Lisboa.

Abstract

Introduction: Testicular cancer makes up 1% of all cancers diagnosed in males, with a peak in incidence between the ages of 15 and 44. Incidence has progressively and globally risen in the last 50 years. Testicular cancer can be divided into germ cell tumours (98%) and non-germ cell tumours (2%), the former being divided into seminomas and NSGCT (embryonal carcinoma, yolk sac carcinoma, choriocarcinoma, teratoma, Leydig cell tumours and mixed tumours). Staging follows the TNMS-score, and AFP, β -hCG and LDH are used as tumour markers. The IGCCC classification determines prognosis and 5-year survival rates. Despite the high incidence in young males, the cure and survival rates are very promising – in 95% of the total and in 80% of patients with metastatic disease, a cure can be expected.

Goals and methods: A retrospective study was conducted, which analysed germ cell tumours followed in the Oncology Department of CHLN between the years of 2010 and 2014. Epidemiologic features were analysed and compared to global data.

Results and discussion: The study included 37 patients with a follow-up time of 5 years (2010-2014). The mean age of diagnosis was 31.2 years (minimum – 18 years; maximum – 53 years). No patient had a personal history of cryptorchidism. Seminomas represented 54.05% (n=20) of diagnoses, whereas NSGCT comprised the leftover 45.95% (n=17) (32,43% (n=12) mixed cell carcinoma; 10,81% (n=4) embryonal carcinoma; 2,70% (n=1) teratoma 31.58% (n=12). All tumour markers progressively declined over time, except AFP in seminomas. The first course of treatment was BEP in 45.0% (n=9) and 94.12% (n=16) and carboplatin in 30.0% (n=6) and 0% (n=0) of seminomas and NSGCT, respectively. A second and third course of treatment were needed in 10.53% (n=5) and 5.26% (n=3) of patients, respectively. Overall mortality rate was 8.11% (n=3). The majority of data are in agreement with global trends. We propose a larger study, in order to better understand the Portuguese reality.

Key words: testicular cancer; germ cell tumour; therapy; epidemiology

Índice

Resumo	1
<i>Abstract</i>	2
Lista de Abreviaturas.....	4
Introdução	5
Materiais e Métodos	6
População.....	6
Métodos	6
Resultados.....	6
Tipo Histológico	7
Grupos de Risco.....	8
Marcadores Tumoriais	8
Terapêutica.....	12
Mortalidade	15
Discussão	15
Agradecimentos	20
Tabelas e Figuras	21
Bibliografia.....	24

Lista de Abreviaturas

AFP - Alfa fetoproteína

β -hCG - Gonadotrofina coriônica humana

BEP - Bleomicina, Etoposido e Cisplatina

CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte

IGCCC – *International Germ Cell Consensus Classification*

LDH - Lactato desidrogenase

NSGCT - *Non Seminomatous Germ Cell Tumors*

PFS – *Progression Free Survival*, progressão livre de doença

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

TIP – Paclitaxel, Isofosfamida e Cisplatina

TMO - Transplante de Medula Óssea

VR – Valor de Referência

Introdução

A neoplasia do testículo constitui 1% de todas as neoplasias diagnosticadas em indivíduos do sexo masculino. São tumores principalmente diagnosticados em homens entre os 15 e os 44 anos, sendo nos países mais desenvolvidos a neoplasia mais diagnosticada nesta faixa etária¹⁻¹². A incidência é maior em países ocidentais, quando comparada com países asiáticos e países do continente africano³ e tem aumentado globalmente, sobretudo nos últimos 50 anos. As causas deste aumento ainda não são conhecidas¹.

As neoplasias testiculares podem ser divididas em neoplasias germinativas e neoplasias não germinativas, sendo as primeiras o foco deste trabalho. As neoplasias germinativas constituem a larga maioria (98%) dos tumores do testículo^{1,11} e dividem-se em seminomas e não seminomas (*Non Seminomatous Germ Cell Tumors*, NSGCT). Os NSGCT compreendem os carcinomas embrionários, coriocarcinomas, teratomas, tumores do saco vitelino e ainda tumores mistos, constituídos por várias linhagens celulares.

O estadiamento dos tumores germinativos segue a classificação TNMS. Esta é uma adaptação da classificação TNM clássica, que contém, para além da dimensão do tumor primário (T), dos nódulos linfáticos locoregionais (N) e das metástases (M), os marcadores serológicos (S). Os marcadores tumorais classicamente utilizados no âmbito dos tumores germinativos são a alfa fetoproteína (AFP), a gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) e a enzima lactato desidrogenase (LDH). A AFP é principalmente secretada por carcinomas embrionários e por tumores do saco vitelino e não é secretada por coriocarcinomas ou seminomas. Quando um tumor é histologicamente classificado como seminoma, mas apresenta uma AFP elevada, é reclassificado e abordado como sendo um NSGCT. A β -hCG é secretada em 60% dos carcinomas embrionários, 40% dos coriocarcinomas e em 10-20% dos seminomas. A LDH é sobretudo um marcador da carga tumoral¹³⁻¹⁵. Os marcadores tumorais e a sua evolução são importantes não só para o estadiamento e classificação TNMS, como também para a definição da estratégia terapêutica e prognóstico. Para além da classificação TNMS, os tumores germinativos são classificados de acordo com o seu grau de risco em tumores de alto risco, baixo risco ou risco intermédio, de acordo com a classificação *International Germ Cell Consensus Classification* (IGCCC). Esta classificação tem em conta o tipo histológico do tumor, a localização do tumor primário, a presença ou ausência de metástases e os marcadores serológicos. É de particular utilidade o seu uso como determinante do valor prognóstico

e de sobrevivência a 5 anos – 86% e 94% em seminomas e NSGCT de baixo risco, respectivamente; 72% e 83% em seminomas e NSGCT de risco intermédio, respectivamente; e 71% em NSGCT de alto risco, sendo que os seminomas nunca são, por definição, classificados como tumores de alto risco ^{13,14}.

Apesar dos tumores germinativos serem muito frequentes em indivíduos jovens, as taxas de cura e sobrevivência são muito favoráveis – em cerca de 95% da totalidade dos doentes é expectável uma cura, podendo-se esperar o mesmo resultado em 80% dos doentes com diagnóstico de doença metastática ¹¹.

O presente estudo é uma análise retrospectiva dos tumores germinativos no Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) entre os anos de 2010 e 2014 e pretende avaliar as características epidemiológicas dos casos acompanhados, comparando-as com as tendências globais e europeias. Assim, esperamos ter uma melhor compreensão da realidade portuguesa, enquadrando-a nas tendências globais.

Materiais e Métodos

População

Foram incluídos doentes do sexo masculino com tumores germinativos seguidos no Serviço de Oncologia do Hospital de Santa Maria entre os anos de 2010 e 2014. Foram excluídos os doentes do sexo feminino com tumores germinativos.

Métodos

Os dados para análise estatística foram obtidos através da consulta das fichas clínicas disponibilizadas pelo Serviço de Oncologia do CHLN. Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade ao diagnóstico; factores de risco; localização do tumor primário; tipo histológico do tumor primário; estadio TNM; marcadores tumorais em vários momentos: anteriormente à cirurgia, imediatamente após a cirurgia, após o primeiro mês de quimioterapia (QT) e três meses após QT; grupo de risco da classificação IGCCC; terapêutica realizada; e mortalidade. A análise estatística foi realizada usando o programa Microsoft Excel® 2013.

Resultados

De um total inicial de 39 doentes, dois doentes foram excluídos por dados insuficientes para análise, perfazendo assim um total de 37 doentes incluídos no estudo. A amostra é

exclusivamente composta por indivíduos do sexo masculino. A idade média de diagnóstico é de 31,2 anos; a idade máxima de diagnóstico é de 53 anos e a idade mínima de 18 anos. Nenhum doente apresentava factores de risco, nomeadamente antecedentes pessoais de criptorquidia.

Tipo Histológico

A Tabela 1 e a Figura 7 representam a distribuição dos doentes de acordo com o diagnóstico histológico do tumor primário.

<i>Tipo Histológico</i>		% (n)	
<i>Seminoma</i>	Seminoma clássico	45,95 (17)	54,05 (20)
	Seminoma clássico com focos de sinciciotrofoblasto	8,11 (3)	
<i>NSGCT</i>	Carcinoma Embrionário	10,81 (4)	45,95 (18)
	Saco Vitelino	0,0 (0)	
	Coriocarcinoma	0,0 (0)	
	Teratoma	2,70 (1)	
	Sinciciotrofoblasto	0,0 (0)	
	Carcinoma Misto	32,43 (12)	

Tabela 1 - Tipos Histológicos

Do total de 37 doentes, 45,95% (n=17) foram diagnosticados com seminoma clássico e 8,11% (n=3) com seminoma clássico com focos de sinciciotrofoblasto, o que perfaz um total de 54,05% (n=20) doentes diagnosticados com seminoma. Os restantes 45,95% (n=18) dos doentes foram diagnosticados com NSGCT. Destes, 10,81% (n=4) foram diagnosticados com carcinoma embrionário; 2,70% (n=1) com teratoma e 32,43% (n=12) com carcinoma misto. Nenhum doente foi diagnosticado com tumor do saco vitelino, sinciciotrofoblasto ou coriocarcinoma puro.

Grupos de Risco

A distribuição dos doentes por grupos de risco de acordo com a classificação IGCCC encontra-se representada na Tabela 2 e na Figura 8.

	%	n=
<i>Baixo Risco</i>	59,46	22
<i>Risco Intermédio</i>	37,84	14
<i>Alto Risco</i>	2,70	1

Tabela 2 - Grupos de Risco IGCCC

Do total de doentes, 59,46% (n=22) foram considerados de baixo risco; 37,84% (n=14) de risco intermédio; 2,70% (n=1) de alto risco e um doente (2,63%) não era classificável por dados insuficientes.

Marcadores Tumoriais

Os marcadores tumorais avaliados foram a AFP, a β -hCG e a LDH. Para efeitos de análise estatística, determinaram-se três intervalos de valores para todos os marcadores¹⁶. Assim, a AFP dividiu-se em intervalos de <1 μ g/L, 1-10 μ g/L e >10 μ g/L; a β -hCG em <5 UI/L, 5-50 UI/L e >50 UI/L; e, finalmente, a LDH dividiu-se tendo em conta o Valor de Referência (VR) em <1,5 vezes o VR, entre 1,5 e 10 vezes o VR e >10 vezes o VR, sendo que foi utilizado como VR o valor determinado pelo Serviço de Patologia Clínica do CHLN - 250 UI/L. Foi determinado quantos doentes se inseriam em cada intervalo. Todos os marcadores foram avaliados anteriormente à cirurgia, após a cirurgia, um mês após a QT e 3 meses após a QT. Para uma melhor compreensão dos valores obtidos, foram analisados separadamente os seminomas e os NSGCT.

A Figura 1 representa os dados relativos aos seminomas.

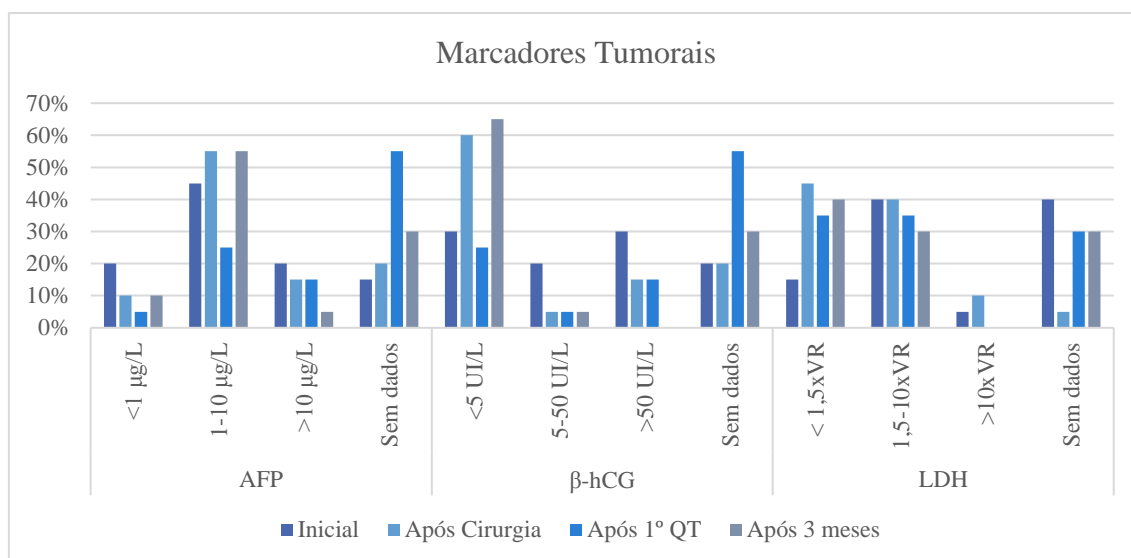


Figura 1 - Marcadores Tumorais: Seminomas

Inicialmente, 20,0 % (n=4) dos doentes apresentavam níveis de AFP inferiores a 1 µg/L, 45,0% (n=9) níveis entre 1 e 10 µg/L, 20,0% (n=4) níveis superiores a 10 µg/L e em 15,0% (n=3) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise. No mesmo ponto temporal, 30,0% (n=6) apresentava níveis de β-hCG inferiores a 5 UI/L, 20,0% (n=4) níveis entre 5 e 50 UI/L, 30,0% (n=6) níveis superiores a 50 UI/L e em 20,0% (n=4) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise. Avaliando a LDH no mesmo ponto temporal, 15,0% (n=3) apresentava níveis inferiores a 1,5 vezes o VR, 40,0% (n=8) apresentava níveis entre 1,5 e 10 vezes o VR, 5,0% (n=1) apresentava níveis superiores a 10 vezes o VR e em 40,0% (n=8) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise.

Imediatamente após a cirurgia, 10,0% (n=2) apresentava níveis de AFP inferiores a 1 µg/L, 55,0% (n=11) níveis entre 1 e 10 µg/L, 15,0% (n=3) níveis superiores a 10 µg/L e em 20,0% (n=4) dos doentes não foram disponibilizados dados para avaliação. No mesmo ponto do tempo, 60,0% (n=12) dos doentes apresentava níveis de β-hCG inferiores a 5 UI/L, 5,0% (n=1) níveis entre 5 e 50 UI/L, 15,0% (n=3) níveis superiores a 50 UI/L e em 20,0% (n=4) dos doentes não foram disponibilizados dados para avaliação. A LDH encontrava-se inferior a 1,5 vezes o VR em 45,0% (n=9) dos doentes, entre 1,5 e 10 vezes o VR em 40,0% (n=8), superior a 10 vezes o VR em 10,0% (n=2) e em 5,0% (n=1) dos doentes não foram obtidos dados para avaliação.

Um mês após o primeiro ciclo de QT, os níveis de AFP encontravam-se inferiores a 1 µg/L em 5,0% (n=1) dos doentes, entre 1 e 10 µg/L em 25,0% (n=5), superior a 10 µg/L em 15,0% (n=3) e em 55,0% (n=11) dos doentes não foram disponibilizados dados para avaliação. Os níveis de β-hCG encontravam-se inferiores a 5 UI/L em 25,0% (n=5), entre 5 e 50 UI/L em 5,0% (n=1), superiores a 50 UI/L em 15,0% (n=3) e em 55,0% (n=11) não foram disponibilizados os dados para análise. Finalmente, e em relação à LDH, os valores encontravam-se inferiores a 1,5 vezes o VR em 35,0% (n=7), entre 1,5 e 10 vezes o VR em 35,0% (n=7), superior a 10 vezes o VR em nenhum doente e em 30,0% (n=6) dos doentes não foram disponibilizados os dados para análise.

Três meses após o primeiro ciclo de QT, os níveis de AFP encontravam-se inferiores a 1 µg/L em 10,0% (n=2), entre 1 e 10 µg/L em 55,0% (n=11), superiores a 10 µg/L em 5,0% (n=1) e em 30,0% (n=6) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise. A β-hCG encontrava-se inferior a 5 UI/L em 65,0% (n=13), entre 5 e 50 UI/L em 5,0% (n=1), superior a 50 UI/L em nenhum doente e em 30,0% (n=6) doentes não foram disponibilizados os dados para avaliação. A LDH apresentava valores inferiores a 1,5 vezes o VR em 40,0% (n=8) dos doentes, entre 1,5 e 10 vezes o VR em 30,0% (n=6), superiores a 10 vezes o VR em nenhum doente e em 30,0% (n=6) dos doentes não se encontravam disponíveis dados para análise.

Na figura 2 encontram-se representados os dados referentes aos doentes com NSGCT.

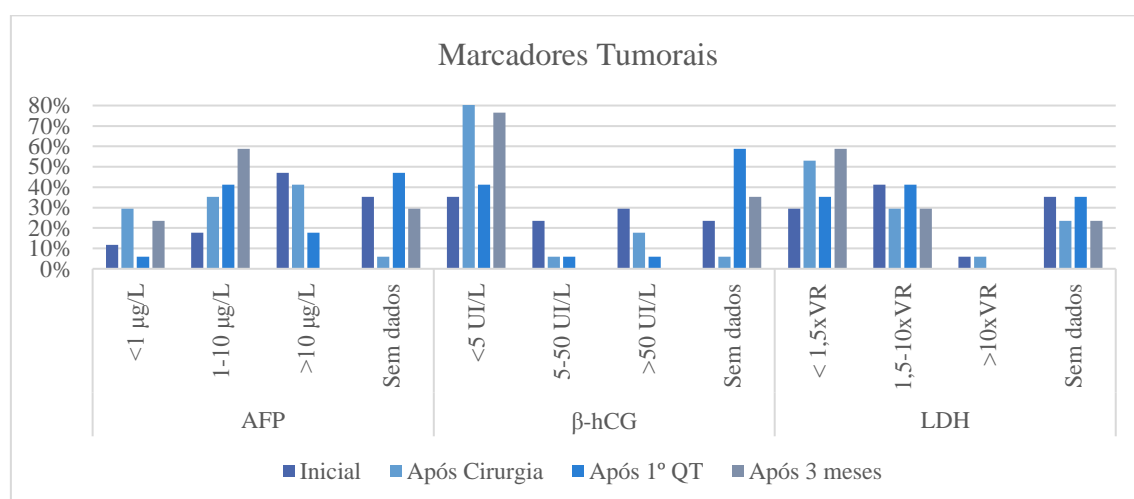


Figura 2 - Marcadores Tumorais: Não Seminomas

Inicialmente, 11,76% (n=2) dos doentes apresentavam valores de AFP inferiores a 1 µg/L, 17,65% (n=3) valores entre 1 e 10 µg/L, 47,06% (n=8) valores superiores a 10 µg/L e 35,29% (n=6) dos doentes não apresentavam dados para análise. A β-hCG encontrava-se inferior a 5 UI/L em 35,29% (n=6) dos doentes, entre 5 e 50 UI/L em 23,53% (n=4), superior a 50 UI/L em 29,41% (n=5) e em 23,53% (n=4) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise. A LDH encontrava-se inferior a 1.5 vezes o VR em 29,41% (n=5), entre 1.5 e 10 vezes o VR em 41,18% (n=7), superior a 10 vezes o VR em 5,88% (n=1) e em 35,29% (n=6) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise.

Após a cirurgia a AFP encontrava-se inferior a 1 µg/L em 29,41% (n=5) dos doentes, entre 1 e 10 µg/L em 35,29% (n=6), superior a 10 µg/L em 41,18% (n=7) e em 5,88% (n=1) dos doentes não havia dados disponíveis para análise. A β-hCG encontrava-se inferior a 5 UI/L em 82,35% (n=14) dos doentes, entre 5 e 50 UI/L em 5,88% (n=1), superior a 50 UI/L em 17,65% (n=3) e em 5,88% (n=1) não foram disponibilizados dados para análise. A LDH encontrava-se inferior a 1.5 vezes o VR em 52,94% (n=9) dos doentes, entre 1.5 e 10 vezes o VR em 29,41% (n=5), superior a 10 vezes o VR em 5,88% (n=1) e em 23,53% (n=4) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise.

Um mês após o primeiro ciclo de QT os níveis de AFP encontravam-se inferiores a 1 µg/L em 5,88% (n=1) dos doentes, entre 1 e 10 µg/L em 41,18% (n=7), superiores a 10 µg/L em 17,65% (n=3) e em 47,06% (n=8) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise. Os níveis de β-hCG eram inferiores a 5 UI/L em 41,18% (n=7) dos doentes, entre 5 e 50 UI/L em 5,88% (n=1), superiores a 50 UI/L em 5,88% (n=1) e em 58,82% (n=10) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise. Os níveis de LDH eram inferiores a 1.5 vezes o VR em 35,29% (n=6), entre 1.5 e 10 vezes o VR em 41,18% (n=7), superiores a 10 vezes o VR em nenhum doente e em 35,29% (n=6) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise.

Três meses após o início da QT os níveis de AFP encontravam-se inferiores a 1 µg/L em 23,53% (n=4) dos doentes, entre 1 e 10 µg/L em 58,82% (n=10), superiores a 10 µg/L em nenhum doente e em 29,41% (n=5) não foram disponibilizados dados para análise. Os níveis de β-hCG eram inferiores a 5 UI/L em 76,47% (n=13) dos doentes, entre 5 e 50 UI/L ou superiores a 50 UI/L em nenhum doente e em 35,29% (n=6) doentes não foram disponibilizados dados para análise. A LDH apresentava níveis inferiores a 1.5 vezes o

VR em 58,82% (n=10) dos doentes, entre 1.5 e 10 vezes o VR em 29,41% (n=5), superiores a 10 vezes o VR em nenhum doente e em 23,53% (n=4) dos doentes não foram disponibilizados dados para análise.

Terapêutica

A terapêutica recomendada nos tumores germinativos depende do seu tipo histológico, estadio TNMS e grupo de risco IGCCC. Para uma melhor visualização da terapêutica realizada, os doentes foram divididos em dois grupos – seminomas e NSGCT. Determinou-se qual a primeira linha terapêutica realizada, sendo as terapêuticas possíveis QT com Bleomicina, Etoposido e Cisplatina (BEP), QT com carboplatina isoladamente ou não realizar qualquer terapêutica adjuvante, seguindo um regime de *follow-up* mais rígido (aqui referido como observação). Foram também avaliadas as segunda e terceira linhas terapêuticas. Aqui, as opções terapêuticas eram BEP; QT com Paclitaxel, Isofosfamida e Cisplatina (TIP); radioterapia (RT) ou transplante de medula óssea (TMO).

Os dados referentes à terapêutica de primeira linha encontram-se representados na Figura 3.

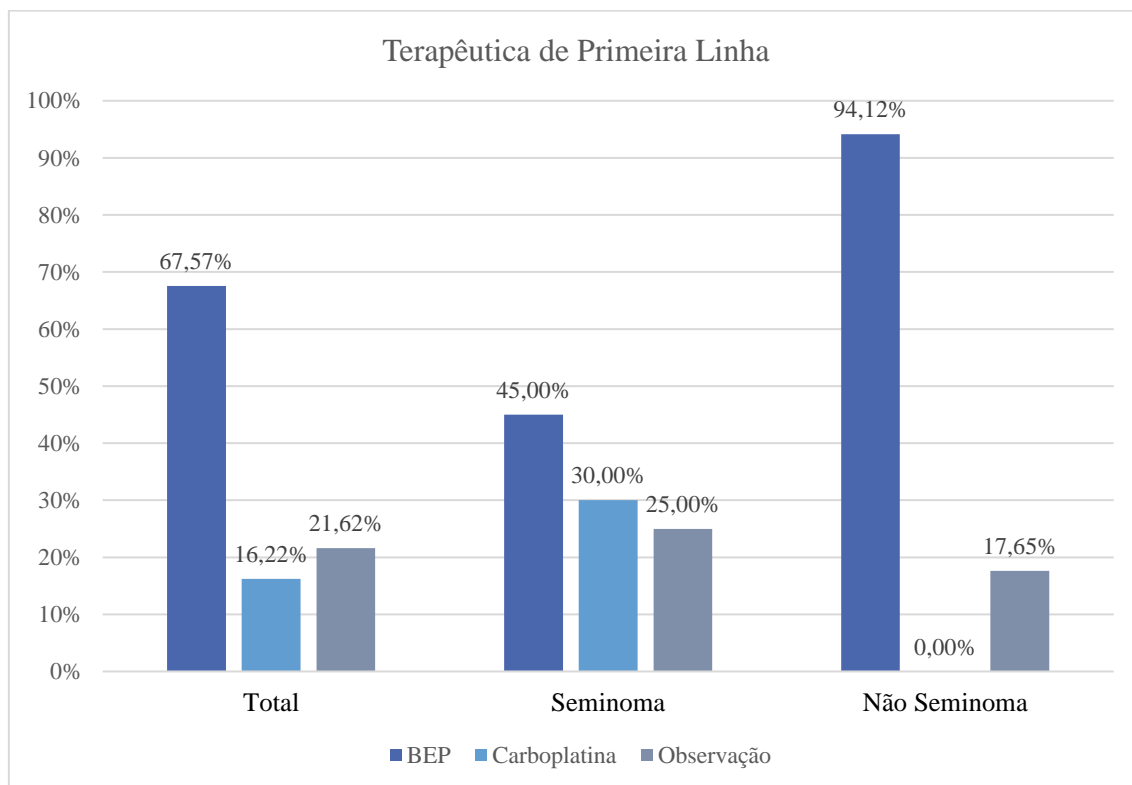


Figura 3 - Terapêutica de Primeira Linha

Do total de doentes incluídos (n=37), 67,57% (n=25) realizaram como primeira linha terapêutica BEP, 16,22% (n=6) carboplatina e em 21,62% (n=8) dos doentes não foi realizada terapêutica adjuvante. De acordo com o tipo histológico, 45,0% (n=9) dos doentes com seminoma realizou como primeira linha terapêutica BEP, 30,0% (n=6) realizou carboplatina e 25,0% (n=5) não realizou terapêutica adjuvante. Dos doentes diagnosticados com NSGCT, 94,12% (n=16) realizou terapêutica com BEP, nenhum doente foi submetido a terapêutica com carboplatina e 17,65% (n=3) não realizou terapêutica adjuvante.

A terapêutica realizada em segunda e terceira linha encontra-se representada na Figura 4.

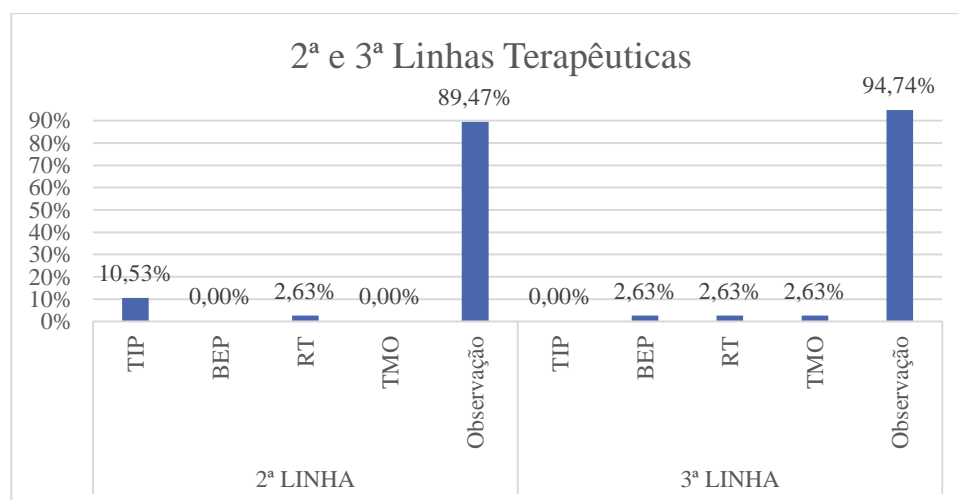


Figura 4 - Segunda e Terceira Linhas Terapêuticas

Em 89,47% (n=34) dos doentes não foi necessária uma segunda linha terapêutica. Dos doentes que necessitaram de uma segunda linha terapêutica, 10,53% (n=4) doentes realizou TIP, 2,63% (n=1) realizou RT e nenhum doente realizou BEP ou TMO.

Uma terceira linha terapêutica não foi necessária em 94,74% (n=36) dos doentes. Dos restantes, 2,63% (n=1) realizou BEP, 2,63% (n=1) RT e 2,63% (n=1) TMO; nenhum doente realizou TIP como terceira linha terapêutica.

A Figura 5 representa a divisão das segundas linhas terapêuticas de acordo com o tipo histológico do tumor.

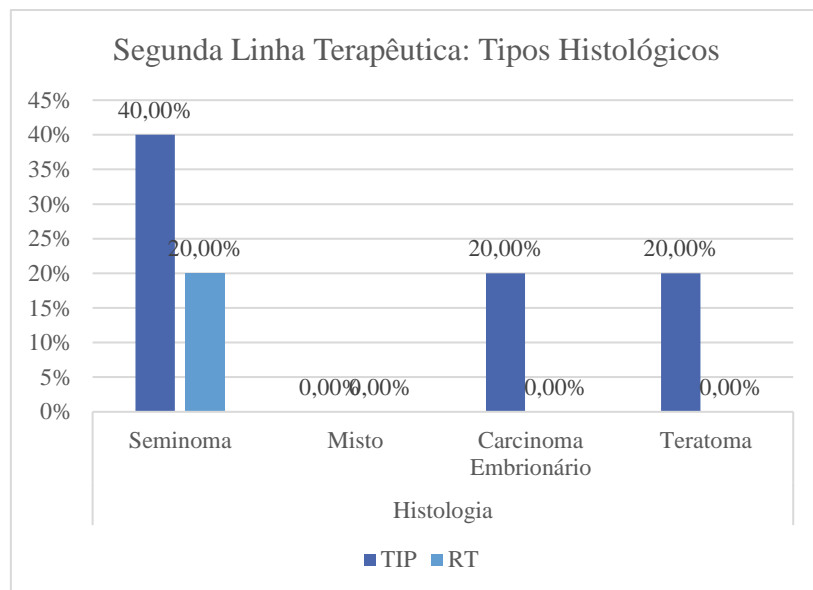


Figura 5 - Segunda Linha Terapêutica: Tipos Histológicos

Da totalidade dos tumores em que foi necessária uma segunda linha terapêutica, 40,0% (n=2) eram seminomas e foram submetidos a terapêutica com TIP; 20,0% (n=1) eram seminomas e realizaram RT; 20,0% (n=1) eram carcinomas embrionários e realizaram TIP e 20,0% (n=1) eram teratomas e realizaram TIP.

A Figura 6 representa a distribuição por tipo histológico dos doentes que necessitaram de uma terceira linha terapêutica.

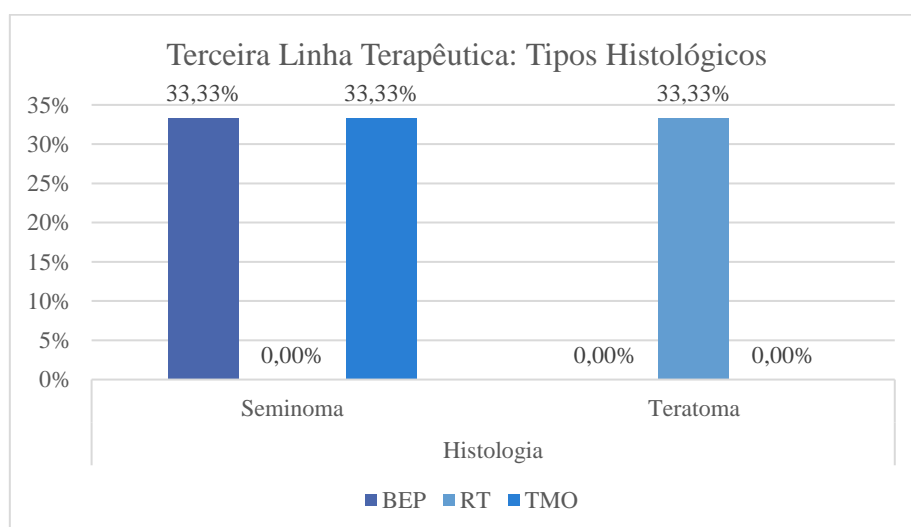


Figura 6 - Terceira Linha Terapêutica: Tipos Histológicos

Entre os tumores que apresentaram necessidade de uma terceira linha terapêutica, 33,33% (n=1) eram seminomas e foram submetidos a BEP, 33,33% (n=1) eram seminomas e realizaram TMO e 33,33% (n=1) eram teratomas e realizaram RT.

Mortalidade

O último ponto avaliado foi a mortalidade e suas causas – progressão da doença, recidiva ou complicações terapêuticas. Os resultados encontram-se representados na Tabela 3.

Total	Histologia		Grau de Risco		Terapêutica		Causa de Morte	
	Seminoma	Misto	Intermédio	Alto	Segunda Linha	Terceira Linha	Complicação Terapêutica	Progressão Tumoral
8,11% (n=3)	5,26% (n=2)	2,63% (n=1)	5,26% (n=2)	2,63% (n=1)	0,0% (n=0)	0,0% (n=0)	2,63% (n=1)	5,26% (n=2)

Tabela 3 – Mortalidade

Foi encontrada uma taxa de mortalidade global de 8,11% (n=3). Dos doentes que faleceram, 2,63% (n=1) apresentava um tumor misto e 5,26% (n=2) apresentavam seminomas. Em relação ao grupo de risco IGCCC, 5,26% (n=2) encontravam-se no grupo de risco intermédio e 2,63% (n=1) no grupo de alto risco. Nenhum dos doentes foi submetido a segunda ou terceira linhas terapêuticas. Quanto à causa de morte, 2,63% (n=1) dos doentes faleceu por complicação da terapêutica (fibrose pulmonar secundária a bleomicina, presente na BEP), e os restantes 5,26% (n=2) por progressão tumoral.

Discussão

Apesar de raros no universo das doenças oncológicas, os tumores germinativos são muito frequentes nos jovens adultos do sexo masculino. Na população estudada de 37 doentes do CHLN, a idade média de diagnóstico no período estudado (2010-2014) é de 31,2 anos (mínima - 18 anos; máxima - 53 anos). Estes dados vão ao encontro das tendências mundiais mais recentes, que referem um pico médio de incidência de tumores testiculares entre os 15 e os 45 anos de idade ^{1-11,17}. O pico de incidência para os NSGCT é

tendencialmente mais precoce (entre os 25 e os 29 anos), enquanto que os seminomas surgem tendencialmente cerca de 10 anos mais tarde (entre os 35 e os 39 anos) ^{4,18}.

Os factores de risco validados para o desenvolvimento de tumores germinativos são a existência de antecedentes pessoais de criptorquidia e antecedentes pessoais ou familiares de tumores germinativos, sobretudo em parentes de primeiro grau (pai e/ou irmão) ^{18,19}. A história familiar positiva no pai aumenta o risco para o dobro, enquanto uma história familiar positiva num irmão aumenta o risco para o quádruplo ²⁰. Outros factores de risco como tóxicos ambientais, ambiente hormonal endógeno e exógeno, dieta, consumo de drogas e posição socioeconómica foram sugeridos por vários autores, não tendo nenhum deles ainda sido validado ²¹⁻²³. Entre os doentes incluídos no estudo, nenhum apresentava antecedentes pessoais de criptorquidia; outros factores de risco não foram estudados por indisponibilidade de dados. Esta discordância com os dados apresentados na literatura pode dever-se ao facto da amostra estudada ser relativamente pequena.

No CHLN, os seminomas representam 54,05% (n=20) da totalidade dos tumores germinativos, enquanto os NSGCT representam os restantes 45,95% (n=18) e se subdividem em 32,43% (n=12) de carcinomas mistos, 10,81% (n=4) de carcinoma embrionário, 2,70% (n=1) de teratoma e nenhum tumor do saco vitelino, sincitiotrofoblasto ou com coriocarcinoma. De acordo com a literatura, os seminomas representam 55% da totalidade dos tumores germinativos, enquanto os NSGCT representam 44% ^{1,4}. Assim, podemos considerar que a distribuição por tipos histológicos se enquadra nas tendências actuais dos países desenvolvidos.

A análise da evolução dos marcadores tumorais ao longo do tempo foi muito dificultada pela baixa disponibilidade de dados para análise. De acordo com os dados disponibilizados, foi possível notar, nos seminomas, a seguinte evolução dos marcadores tumorais: a AFP não teve variações significativas quer no valor inicial vs valor após a cirurgia, quer após a QT, enquanto a β -hCG e a LDH diminuíram progressivamente ao longo da abordagem terapêutica. Nos NSGCT, a AFP demonstrou uma tendência de diminuição ao longo da terapêutica, com uma diminuição mais marcada após o início da QT; a β -hCG mostrou igualmente uma diminuição ao longo da terapêutica realizada, sendo esta contudo mais notória imediatamente após a cirurgia e a LDH demonstrou uma diminuição menos marcada, embora presente, ao longo de toda a terapêutica. Globalmente, é notória uma diminuição progressiva de todos os marcadores tumorais ao

longo da terapêutica. Uma vez que a AFP não se espera aumentada nos seminomas (ao contrário de nos NSGCT) ^{13,15}, a ausência da sua variação ao longo da terapêutica dos seminomas era expectável e não altera a tendência global. Os marcadores tumorais são importantes não só na decisão da abordagem terapêutica, uma vez que são factores integrantes da classificação IGCCC, como também como preditores de *outcome* – nos NSGCT, a ausência de diminuição dos marcadores tumorais em resposta à terapêutica é um factor de mau prognóstico. Contudo, a variação dos marcadores tumorais ainda não é actualmente utilizada como factor decisivo nas decisões terapêuticas ^{13-15,17}.

As opções terapêuticas consideradas como primeira linha de tratamento dos tumores germinativos são QT, RT ou observação e *follow-up* ^{11,12,24-28}. A abordagem escolhida depende não só do tipo histológico, como também do estadiamento e grau de risco (Tabelas 4-6). No CHLN, 45,0% (n=9) dos doentes com seminomas realizou como primeira linha terapêutica BEP, 30,0% (n=6) carboplatina e 25,0% (n=5) não realizou qualquer terapêutica adjuvante. Dos doentes com NSGCT, 94,12% (n=16) realizou BEP, nenhum doente realizou terapêutica com carboplatina e 17,65% (n=3) dos doentes não realizou qualquer terapêutica adjuvante. Cerca de 20-30% dos doentes com tumores germinativos tem uma resposta incompleta à terapêutica adjuvante de primeira linha ou sofre recidiva tumoral ²⁹. São estes os doentes que necessitam de uma segunda linha terapêutica. No CHLN, 11,53% (n=5) dos doentes teve necessidade de uma segunda linha terapêutica, valores ligeiramente inferiores aos valores indicados na literatura. Da totalidade dos doentes, 10,53% (n=4) realizou TIP, 2,63 % (n=1) RT e nenhum doente realizou BEP ou TMO como terapia de segunda linha. Dos 5 casos submetidos a segunda linha terapêutica, 40,0% (n=2) eram seminomas e realizaram TIP, 20,0% (n=1) eram seminomas e realizaram RT, 20,0% (n=1) eram carcinomas embrionários e realizaram TIP e 20,0% (n=1) eram teratoma e realizaram TIP. Foram 5,26% (n=3) os doentes submetidos a terapia de terceira linha. Da totalidade dos doentes, 2,63 % (n=1) realizou BEP, 2,63% (n=1) RT e 2,63% (n=1) TMO. Nenhum doente realizou TIP. Dos 3 casos submetidos a terceira linha terapêutica, 33,33% (n=1) eram seminomas e realizaram BEP, 33,33% (n=1) eram teratomas e foram submetidos a RT e 33,33% (n=1) eram seminomas e realizaram TMO.

O TMO é usado nos tumores germinativos, em associação com QT de alta dose, de forma a corrigir as suas complicações, sobretudo mielossupressão, que pode resultar em infecções/sépsis e hemorragias. A utilização desta combinação terapêutica começou a ser

aplicada em tumores germinativos em estadios avançados e/ou refractários à terapia convencional no final dos anos 80 do século XX. Foi expandida a mais doentes nos anos 90, após a introdução da utilização de factores de crescimento, que permitiam a recolha de células estaminais periféricas (vs a até então utilizada colheita de medula óssea, que apresenta maior morbilidade) ²⁹⁻³⁴. Assim, houve uma diminuição da incidência de complicações, morbilidade e mortalidade ³⁰. As indicações para o TMO são ainda, contudo, alvo de grande controvérsia. Quando optar por TMO em detrimento das opções terapêuticas convencionais; em que tipos histológicos, estadios e grupos de risco é esta terapêutica mais eficaz que a terapêutica convencional - estas são perguntas para as quais ainda não foi encontrada uma resposta, uma vez que os estudos até agora realizados ora apresentaram resultados contraditórios, ora não apresentaram relevância estatística, uma vez que as amostras utilizadas eram reduzidas (factor também condicionado pela raridade da patologia e consequente tamanho reduzido de estudos) ²⁹⁻³³. Da totalidade dos doentes observados neste estudo, apenas um (2,56%) foi submetido a TMO. A idade à data do diagnóstico era de 37 anos. O tumor primário tinha uma localização testicular e foi considerado de baixo risco de acordo com a classificação IGCCC. Como terapia de primeira linha foi realizada BEP. Após progressão da doença, com metastização mediastínica, foi realizada terapia com TIP. Três meses depois recorreu-se a TMO por falência terapêutica. Desde a realização do TMO, o doente encontra-se livre de doença. Esta não era uma combinação de factores esperada: num doente com seminoma, de baixo risco IGCCC e com tumor primário testicular, não era espectável uma resposta não favorável à terapia de primeira linha, e, após a metastização mediastínica e a utilização de TMO como terceira linha terapêutica, não era esperada uma progressão livre de doença (*Progression Free Survival*, PFS) tão longa.

A taxa de mortalidade no CHLN foi de 8,11% (n=3). Estes dados vão ao encontro das tendências dos países desenvolvidos, onde as taxas globais de sobrevivência são superiores a 90% ^{2,3,7,11,17,35-37}. Dos doentes que faleceram, 2,63% (n=1) tinha um tumor de tipo histológico misto, e 5,26% (n=2) apresentavam seminomas. Em relação ao grupo de risco IGCCC, 5,26% (n=2) eram de grau de risco intermédio e 2,63% (n=1) de alto risco. Ao contrário da mortalidade global, quando avaliada de acordo com o grupo histológico e grau de risco, a mortalidade encontrada contraria as tendências dos países desenvolvidos, onde os seminomas têm melhor prognóstico e onde o prognóstico é tanto mais favorável, quanto mais baixo o grau de risco ¹⁷. Todos os doentes morreram após

uma única linha terapêutica, sendo que 2,63% (n=1) por complicação terapêutica –fibrose pulmonar secundária a bleomicina; e 5,26% (n=2) dos doentes morreram como consequência directa da doença. Nenhum doente morreu devido a complicações tardias da doença.

Este estudo apresenta algumas limitações. Uma vez que é um estudo retrospectivo, não é possível extrapolar dados relevantes em relação a opções terapêuticas, como seja o caso da TMO. Uma vez que a amostra é relativamente pequena, factor também relacionado com a raridade da doença e com o período curto de estudo, a extrapolação de dados epidemiológicos para o universo português é falível. Propomos, assim, para uma melhor compreensão da realidade portuguesa, um estudo mais alargado, tanto em número de doentes - contando com a colaboração dos vários centros oncológicos do país - como em período de tempo estudado.

Concluindo, o presente estudo serviu para demonstrar o enquadramento epidemiológico de uma população portuguesa nas tendências actuais. Recomenda-se um alargamento/continuação deste estudo, para que sejam possíveis conclusões com relevância estatística – tanto em termos epidemiológicos, como na avaliação de estratégias terapêuticas, sobretudo aquelas que ainda são alvo de controvérsia, como a TMO.

Agradecimentos

Servem as seguintes palavras para agradecer não só a quem me ajudou na realização deste trabalho, como também a quem me ajudou ao longo dos últimos seis anos - e em todos os que os antecederam e me permitiram chegar ao ponto onde me encontro.

Sobretudo aos meus pais - pelo apoio incondicional e presença constante em todo o meu percurso, tanto pessoal como académico; por me quererem ver crescer e me darem os ensinamentos necessários para o conseguir.

À minha família pela motivação ao longo dos anos.

Aos meus amigos por estarem presentes – sem vocês era muito mais difícil. Um agradecimento especial à Mariana e à Ana, ao André e ao Miguel. Fizeram-me sempre acreditar que era possível e partilharam comigo o bom e o mau. Obrigada por me fazerem rir – sobretudo nos momentos mais difíceis.

À Dra. Isabel Fernandes pela orientação e disponibilidade oferecidas. A todo o Serviço de Oncologia Médica pela disponibilidade e simpatia, sem as quais a realização deste trabalho teria sido impossível.

Um obrigada a todos.

Tabelas e Figuras

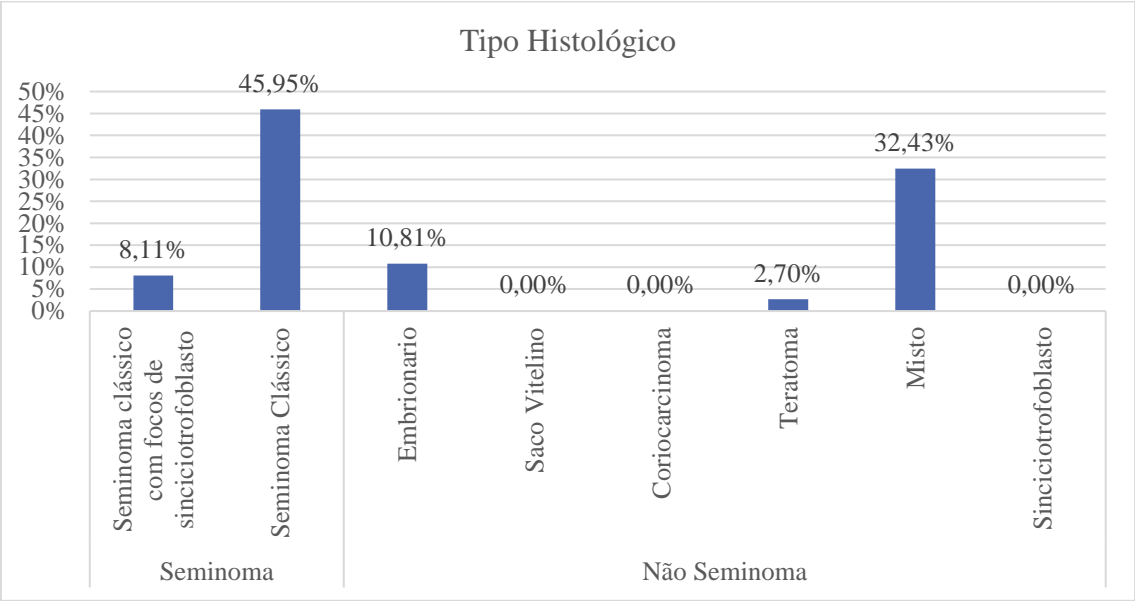


Figura 7: Incidência: Distribuição por Tipo Histológico

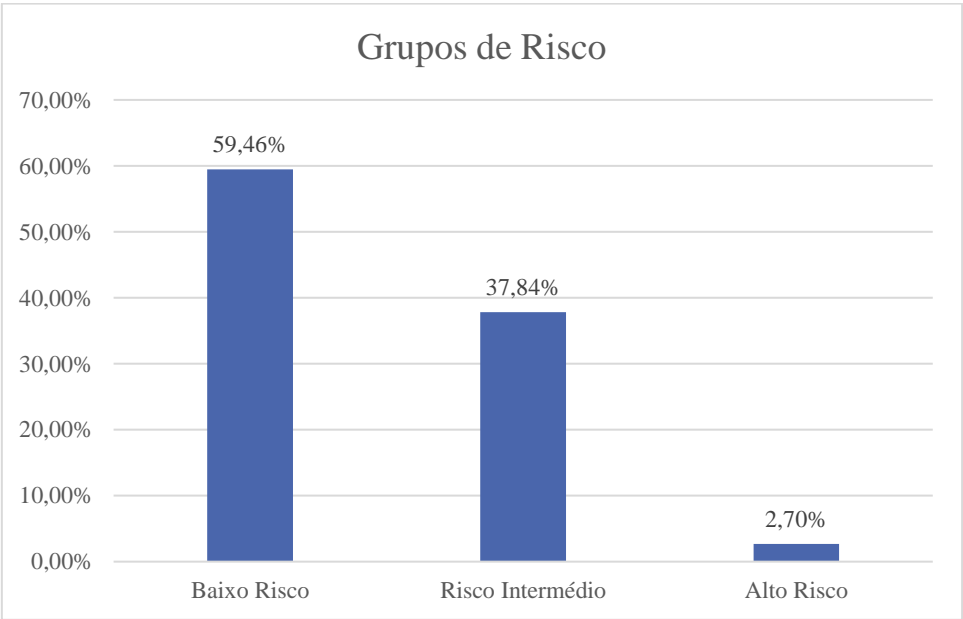


Figura 8 - Grupos de Risco

Estadio	Terapêutica
I	Vigilância ou AUC x 1 ou RT (20 Gy)
II A	RT (30 Gy) ou EP x 4 / BEP x 3
II B	EP x 4 / BEP x 3 ou RT (30 Gy)
II C / III	<u>Baixo Risco:</u> EP x 4 / BEP x 3 <u>Risco Intermédio:</u> BEP x 4

Tabela 4 – Terapêutica 1ª Linha de Seminomas (NCCN)

Estadio	Terapêutica
I A	Vigilância ou RPLND
I B	RPLND ou BEP x 1-2
II A	<u>Marcadores Negativos:</u> RPLND ou EP x 4 / BEP x 3 <u>Marcadores Positivos:</u> de acordo com Grau de Risco
II B	<u>Marcadores Negativos:</u> EP x 4 / BEP x 3 ou RPLND <u>Marcadores Positivos:</u> de acordo com Grau de Risco
III	De acordo com Grau de Risco

Tabela 5 - Terapêutica 1ª Linha de NSGCT (NCCN)

Grau de Risco	Terapêutica
Baixo	EP x 4 / BEP x 3
Intermédio	BEP x 4
Alto	BEP x 4 / VIP x 4

Tabela 6 - Terapêutica de NSGCT de Acordo com Grau de Risco IGCCC (NCCN)

Bibliografia

1. Britton Trabert, Jie Chen, Susan S. Devesa, Freddie Bray KAM. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology*. 2015;8(5):583-592. doi:10.1002/aur.1474.Replication.
2. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2011;60(2):374-379. doi:10.1016/j.eururo.2011.05.004.
3. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Hemelrijck M Van. CLEP-34430-global-incidence-and-outcome-of-testicular-cancer. *Clin Epidemiol*. 2013;5:417-427. doi:10.2147/CLEP.S34430.
4. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2014;32(1):33.e1-33.e6. doi:10.1016/j.urolonc.2012.12.002.
5. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*. 2014;623-631. doi:10.1007/s00345-014-1361-y.
6. Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, et al. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer*. 2014;50(4):831-839. doi:10.1016/j.ejca.2013.11.035.
7. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;65(6):1095-1106. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.004.
8. Huyghe E, Plante P, Thonneau PF. Testicular Cancer Variations in Time and Space in Europe. *Eur Urol*. 2007;51(3):621-628. doi:10.1016/j.eururo.2006.08.024.
9. Holmes L, Escalante C, Garrison O, et al. Testicular cancer incidence trends in

- the USA (1975-2004): plateau or shifting racial paradigm? *Public Health*. 2008;122(9):862-872. doi:10.1016/j.puhe.2007.10.010.
10. HUYGHE E, MATSUDA T, THONNEAU P. Increasing Incidence of Testicular Cancer Worldwide: A Review. *J Urol*. 2003;170(1):5-11. doi:10.1097/01.ju.0000053866.68623.da.
 11. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular Cancer - Discoveries and Updates. *N Engl J Med*. 2014;371(21):2005-2016. doi:10.1056/NEJMra1407550.
 12. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*. 2005;48(6):885-894. doi:10.1016/j.eururo.2005.06.019.
 13. Ehrlich Y, Beck SDW, Foster RS, Bihrl R, Einhorn LH. Serum tumor markers in testicular cancer. *Urol Oncol*. 2013;31(1):17-23. doi:10.1016/j.urolonc.2010.04.007.
 14. Masterson TA, Rice KR, Beck SDW. Current and future biologic markers for disease progression and relapse in testicular germ cell tumors: A review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2014;32(3):261-271. doi:10.1016/j.urolonc.2013.05.012.
 15. Looijenga LHJ, Stoop H, Biermann K. Testicular cancer: Biology and biomarkers. *Virchows Arch*. 2014;464(3):301-313. doi:10.1007/s00428-013-1522-1.
 16. National Comprehensive Cancer Network. Testicular Cancer Clinical Guidelines. *Cancer*. 2004. doi:10.1016/B978-0-323-24098-7.00055-1.
 17. Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: The first large-scale study from the cancer registration committee of the japanese urological association. *Int J Urol*. 2014;21(8):4-9. doi:10.1111/iju.12441.
 18. Katherine A. McGlynn and Britton Trabert. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat Rev Urol*. 2014;9(6):339-349. doi:10.1038/nrurol.2012.61.Adolescent.
 19. Richiardi L, Vizzini L, Pastore G, et al. Lifetime growth and risk of testicular

- cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(3):695-701. doi:10.1002/ijc.28688.
20. Kharazmi E, Hemminki K, Pukkala E, et al. Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. *Eur Urol*. 2015;68(2):283-289. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.031.
 21. Giannandrea F, Paoli D, Figà-Talamanca I, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Effect of endogenous and exogenous hormones on testicular cancer: the epidemiological evidence. *Int J Dev Biol*. 2013;57(2-4):255-263. doi:10.1387/ijdb.130015fg.
 22. Meeks JJ, Sheinfeld J, Eggener SE. Environmental toxicology of testicular cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2012;30(2):212-215. doi:10.1016/j.urolonc.2011.09.009.
 23. Richardson LC, Neri AJ, Tai E, Glenn JD. Testicular cancer: a narrative review of the role of socioeconomic position from risk to survivorship. *Urol Oncol*. 2012;30(1):95-101. doi:10.1016/j.urolonc.2011.09.010.
 24. Chau C, Cathomas R, Wheeler M, et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: Results from a 17-year UK experience. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1865-1870. doi:10.1093/annonc/mdv254.
 25. Ondrusova M, Ondrus D, Miskovska V, et al. Management of clinical stage I testicular seminoma: active surveillance versus adjuvant chemotherapy. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1143-1147. doi:10.1007/s11255-015-1002-4.
 26. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J, et al. Personalizing, not patronizing: The case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(5):833-838. doi:10.1093/annonc/mdu514.
 27. Fung C, Fossa SD, Williams A, Travis LB. Long-term Morbidity of Testicular Cancer Treatment. *Urol Clin North Am*. 2015;42(3):393-408. doi:10.1016/j.ucl.2015.05.002.
 28. Curreri SA, Fung C, Beard CJ. Secondary malignant neoplasms in testicular

- cancer survivors. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(9):392-398. doi:10.1016/j.urolonc.2015.05.002.
29. Connolly RM, McCaffrey JA. High-Dose Chemotherapy plus Stem Cell Transplantation in Advanced Germ Cell Cancer: A Review. *Eur Urol*. 2009;56(1):57-64. doi:10.1016/j.eururo.2009.03.018.
 30. Feldman DR, Powles T. Salvage high-dose chemotherapy for germ cell tumors. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(8):355-362. doi:10.1016/j.urolonc.2015.01.025.
 31. Popovic L, Matovina-Brko G, Popovic M, et al. High dose chemotherapy with stem cell support in the treatment of testicular cancer. *World J Stem Cells*. 2015;7(11):1222-1232. doi:10.4252/wjsc.v7.i11.1222.
 32. Calabrò F, Albers P, Bokemeyer C, et al. The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61(6):1212-1221. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.038.
 33. Mandanas RA, Saez RA, Epstein RB, Confer DL, Selby GB. Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors. *Bone Marrow Transpl*. 1998;21(6):569-576. doi:10.1038/sj.bmt.1701132.
 34. Brito M, Sanchez P, Velho S, et al. Quimioterapia de alta dose com suporte hematopoiético autólogo em tumores de células germinativas: Experiência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. *Acta Med Port*. 2011;24(4):533-544.
 35. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*. 2011;60(1):1-15. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.047.
 36. Gandaglia G, Becker A, Trinh Q-D, et al. Long-term survival in patients with germ cell testicular cancer: A population-based competing-risks regression analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):103-112. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.09.019.

37. Sui W, Morrow DC, Bermejo CE, Hellenthal NJ. Trends in testicular cancer survival: A large population-based analysis. *Urology*. 2015;85(6):1394-1398. doi:10.1016/j.urology.2015.03.022.